



REVISÃO

O FATOR NUCLEAR KAPPA B: UMA NOVA PERSPECTIVA PARA O ESTUDO DE DROGAS ANTIINFLAMATÓRIAS

NUCLEAR FACTOR KAPPA B: A NEW PERSPECTIVE FOR THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Marcos Luengo BLANCO¹
Antonio CONDINO NETO²

RESUMO

O processo inflamatório envolve a expressão de uma ampla série de proteínas inflamatórias, que incluem citocinas, quimiocinas, enzimas que produzem mediadores inflamatórios, receptores para mediadores inflamatórios e moléculas de adesão, cuja expressão gênica de muitos destes elementos é controlada pelo fator nuclear kappa B. Este fator pertence a uma classe de fatores de transcrição gênica que, além de regularem a expressão de múltiplos genes envolvidos na resposta inflamatória, controla também outros genes em outros tipos celulares. Vários fármacos de ação antiinflamatória, tanto hormonais e não-hormonais como os corticóides e salicilatos, possuem ação inibitória sobre o fator nuclear kappa B. Com a finalidade de desenvolver fármacos mais específicos e eficazes, muitos

¹ Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

² Departamento de Pediatria, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6111, 13081-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A. CONDINO NETO. E-mail: condino@unicamp.br, Suporte Financeiro: CNPq, Processos (470413/03 e 302685/2) e FAPESP Processos (01/14365-3 e 02/05880-4).

grupos de pesquisa vêm explorando a ação moduladora sobre este fator, com a finalidade de controlar o processo inflamatório. Nesta breve revisão abordaremos os aspectos farmacológicos mais importantes destes inibidores.

Termos de indexação: NF-kB, antiinflamatórios, glicocorticoide, inflamação.

ABSTRACT

Inflammatory responses are mostly mediated by the activation of Nuclear Factor kappa B, a family of transcription factors present in virtually every cell type. Nuclear Factor kappa B acts on genes for pro-inflammatory cytokines, chemokines (chemotactic cytokines that attract inflammatory cells to inflammation sites), immunoreceptors, and adhesion molecules. They play an important role in the initial recruitment of leukocytes in the inflammatory site. The activation of Nuclear Factor kappa B therefore leads to a coordinated increase in the expression of many genes and it mediates inflammatory and immune responses. Salicylates and glucocorticoids, are widely used anti-inflammatory drugs, now known to inhibit the activation of Nuclear Factor kappa B. New generations of Nuclear Factor kappa B-targeting anti-inflammatory agents that are specific, effective, and cost-effective may, therefore, complement or replace current therapies. In this short review, we describe some classes of Nuclear Factor kappa B inhibitors and discuss important unresolved issues regarding their use.

Index terms: NF-kB, anti-inflammatory, glucocorticoid, inflammation.

A Resposta Inflamatória

A inflamação costuma ser dividida em três fases: inflamação aguda, resposta imunológica e inflamação crônica. A reação inflamatória aguda é, normalmente, uma resposta de proteção localizada do nosso organismo, quanto à capacidade de combater infecções, remover e reparar tecidos danificados por lesões de origem física, química, ou biológicos, visando destruir, diluir, ou isolar o agente agressor¹. O processo é iniciado e conduzido por mediadores de origem celular e plasmática que atuam localmente, promovendo sinais característicos desta resposta, ou seja: dor, calor, rubor e tumor, acompanhados ou não da perda de função do tecido ou órgão afetado. Clinicamente, a reação inflamatória manifesta-se de maneira estereotipada e independente da natureza do estímulo, podendo ocorrer pequenas variações dependentes do tecido

ou órgão afetado, e da coexistência de estados patológicos.

Os vários mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas, normalmente atuam no sentido de restringir as conseqüências e a extensão do dano tecidual, induzindo somente os sinais locais. Porém, dependendo da persistência e/ou intensidade da lesão, as citocinas podem difundir-se e mediar sinais e sintomas sistêmicos como febre, aumento da produção de proteínas de fase aguda, leucocitose, ativação do sistema complemento, alterações metabólicas e das concentrações plasmáticas de metais como ferro, cobre e zinco. Esta resposta sistêmica é denominada Resposta de Fase Aguda (RFA)². Estes conjuntos de eventos moleculares são mediados por diversas moléculas secretadas por células ativadas, as quais possuem a finalidade de ativar ou aumentar aspectos específicos da inflamação. Estes compostos são ditos pró-

-inflamatórios, significando que eles promovem a inflamação. Estes, por sua vez, são classificados em quatro grupos: aqueles com propriedades vasoativas de leve contração muscular, aqueles que atraem outras células (chamados de quimiotáticos), enzimas e glicoproteínas³.

Durante o processo de inflamação, ocorre aumento do número de monócitos circulantes e da produção destas células na medula óssea, assim como, a redução do tempo de permanência destas células na circulação, uma vez que elas migram para o foco da lesão. No sítio inflamatório, os macrófagos se ativam e passam a produzir grandes quantidades de metabólitos reativos do oxigênio e nitrogênio (H_2O_2 , O_2^- , OH^\cdot , NO , $ONOO^\cdot$), o que lhes confere alta capacidade microbicida e tumoricida⁴.

A ativação envolve a interação de citocinas com receptores na membrana dos macrófagos, desencadeando uma série de eventos moleculares, que incluem a hidrólise de fosfatidilinositol, formação de diacilglicerol, alterações na concentração de cálcio citosólico, ativação de proteína quinase C, fosforilação de proteínas e alterações na expressão gênica⁵.

Bases moleculares da inflamação

Todo o processo inflamatório envolve a expressão de uma ampla série de proteínas inflamatórias que incluem: citocinas, quimiocinas, enzimas que catalisam mediadores inflamatórios, receptores para mediadores inflamatórios e moléculas de adesão. Vários destes são expressos em células normais sob condições habituais, porém têm sua produção aumentada por mecanismos específicos, como por exemplo, nas doenças inflamatórias. O padrão de expressão das citocinas determina, em grande parte, a natureza e a persistência da resposta inflamatória. As mudanças na transcrição desses genes são reguladas por diversos fatores de transcrição e o excesso de ativação dos fatores de transcrição pode ser responsável pela prolongação da liberação de citocinas inflamatórias⁶.

A ativação transcricional é um processo complexo podendo envolver múltiplas vias de transdução de sinais intracelulares, incluindo as proteínas quinases como o *Mitogen-activated Protein Kinases* (MAPK), *Janus Kinase* (JAK) e Proteinoquinase C (PKC), estimuladas por receptores da superfície celular. A ativação das vias MAPK pelo estímulo pró-inflamatório conduz a ativação de vários fatores de transcrição, como EIJ-1, c-Myc, cJun, c-Fos, SRF e *C-enhancer Binding Protein* β (C/EBP β), anteriormente denominado NF-IL6. Os fatores de transcrição podem também ser ativados diretamente por ligantes (por exemplo, corticóides) ou serem ativados dentro do citoplasma, expondo os sinais de localização nuclear, translocando-se para o núcleo⁷.

Citocinas como o TNF- α e as interleucinas-1B -4, -5, -10 e -13, atuam por meio de receptores específicos. Vários sistemas de segundo mensageiro são requeridos na ativação de fatores de transcrição dependentes de sinais, como o *Nuclear Factor kappa* β (NF- κ B), fator de transcrição AP-1 e o *Signal Transducer and Activators of Transcription* (STAT). A ligação a estes fatores determina a indução da transcrição de proteínas pró-inflamatórias. Importantes sistemas de segundos mensageiros incluem as MAPK, *Jun N-terminal Kinase* (JNK) que ativa o AP-1, o NF- κ B envolvendo os seus inibidores (I κ B) e as JAK que ativam as proteínas STAT⁸.

Outro evento importante no controle da expressão destes genes é a acetilação das histonas que permite o "desenrolar" da estrutura local do DNA, remodelando a cromatina e liberando o acesso para a ação de fatores de transcrição na região do promotor⁹. A desacetilação da histona aumenta o enrolamento do DNA ao redor dos resíduos de histona, resultando em cromatina mais densa, o que determina um acesso restrito dos fatores de transcrição aos seus sítios de ligação, e desse modo, reprimindo a transcrição. A acetilação é regulada por um balanço entre a atividade das acetiltransferases das histonas (HAT) e das histona desacetilases (HDAC)¹⁰.

Fator Nuclear Kappa B

O fator nuclear kappa B (NF- κ B) foi descrito por Sem e Baltimore em 1986¹¹ como uma proteína reguladora da expressão gênica de imunoglobulinas em linfócitos B. Atualmente sabe-se que este fator também está envolvido na transcrição de diversos genes ligados à resposta imunoinflamatória, entre outros genes envolvidos na apoptose e na transformação neoplásica celular. Alguns genes cuja expressão é controlada pelo NF- κ B estão descritos na literatura, dentre eles os mais conhecidos são: o fator de crescimento GM-CSF, moléculas de adesão celular, MAd-CAM-1, ELAM-1, ICAM-1, VCAM; citocinas IL- 1, 2, 6, 8, TNF- α , INF- α e β , anti-apoptóticos, TRAF-1, TRAF-2, c-IAP1, c-IAP2, entre outros.

O NF- κ B é um heterodímero composto por duas subunidades, uma proteína de 50 kDa, chamada de p50 ou NF- κ B1 e uma outra de 65 kDa, chamada de p65 ou RelA, as quais representam o protótipo clássico do NF- κ B. Em outros tipos celulares não leucocitários ou células de outros organismos, como de insetos, estes dímeros podem ocorrer de outras formas promovendo diversas combinações heterodiméricas (p50/p52, p50/p105, p100/p529), e provavelmente, combinações homodiméricas em células de mamíferos (p50/p50).

Logo após a identificação do NF- κ B, em (1998)¹², isolou-se outra proteína de 60 a 70 kDa de atividade inibitória, denominada I κ B, que especificamente associa-se a dímeros de NF- κ B, formando trímeros (p50/p65/ I κ B) e impedindo que o NF- κ B se ligue ao DNA quando dentro do núcleo. Além disso, essa forma trimérica obriga a retenção deste complexo no citoplasma. Na década passada foram descritas várias proteínas inibitórias englobando a família das I κ Bs (I κ B α , I κ B β , I κ B γ , I κ R-R, Bcl-3), entre outras.

O NF- κ B pode ser ativado por uma variedade de estímulos extracelulares, incluindo citocinas pró-inflamatórias com o TNF- α e a IL-1, fatores ativadores de linfócitos T e B, LPS bacteriano, proteínas virais,

fatores de crescimento e fatores indutores de estresse.

A ativação do NF- κ B está associada à fosforilação das serinas 32 e 36 da I κ B conduzindo a liberação do heterodímero. Em seguida a porção inibitória I κ B é degradada pelo proteossomo, após a ubiquinação da mesma. Além da fosforilação da porção I κ B, para a liberação do heterodímero, também ocorre a fosforilação do NF- κ B como um mecanismo indireto de ativação. Embora esse mecanismo não seja muito bem compreendido, alguns autores relatam que após a fosforilação da serina 276 da subunidade p65, aumenta-se dramaticamente a atividade transcricional do NF- κ B¹³. Ativo, o NF- κ B é translocado para o interior do núcleo, como um elemento regulador de transcrição gênica, ligando-se aos elementos alvos cis ou elementos trans¹⁴ (Figura 1).

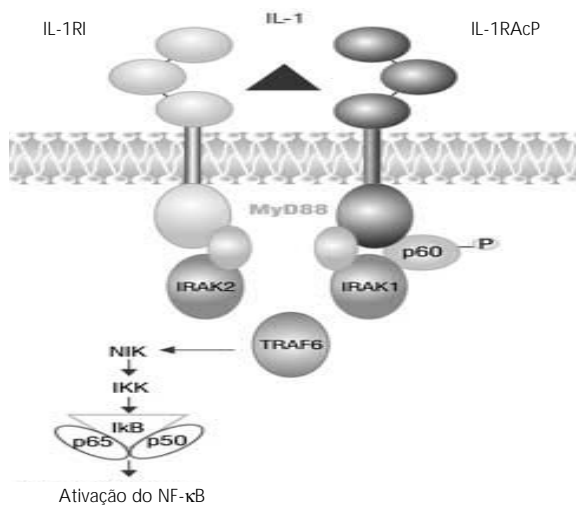


Figura 1. Mecanismo de ativação do NF- κ B.

O papel do NF- κ B nas doenças inflamatórias

O NF- κ B livre promove a regulação da expressão de múltiplos genes envolvidos na respostas inflamatórias, incluindo moléculas de adesão como a ICAM-1 e VCAM-1, E-seletina, enzimas como a COX-2, 5-LO, cPLA e a iNOS e a maior parte das citocinas como IL-1 β , TNF- κ , IL-6, GM e G-CSF e quimocinas como a IL-8, RANTES, MCP-1, MIP-1 κ e eotaxina¹⁵⁻¹⁷.

Atualmente está bem relatado na literatura que o NF- κ B é um dos reguladores mais importantes da expressão de genes pró-inflamatórios. Como por exemplo, a ativação da expressão do ciclooxigenase 2 (Cox-2), que é uma enzima essencial para produção de prostaglandinas e tromboxanas no processo inflamatório, e muitos dos elementos moleculares envolvidos em várias doenças inflamatórias como artrite reumatóide, asma, sinusite, entre outras¹⁸⁻¹⁹.

Implicações terapêuticas para doenças inflamatórias

A terapêutica antiinflamatória teve início há milhares de anos, com o uso de recursos naturais. Atualmente, apesar do avanço do conhecimento da fisiopatologia e farmacologia da dor e da inflamação, os resultados do tratamento ainda não são satisfatórios. Isso porque o emprego das diversas opções terapêuticas não é capaz de inibir o início e a manutenção do processo inflamatório sem riscos, custos ou efeitos colaterais.

Os antiinflamatórios representam um grupo numeroso de fármacos empregados no tratamento da dor e da inflamação. Este grupo é constituído de compostos heterogêneos que, em muitos casos, não estão relacionados quimicamente. Os antiinflamatórios estão divididos em duas principais classes. São elas: os Antiinflamatórios Não-Hormonais (AINE) e os antiinflamatórios hormonais (corticosteróides)²⁰.

Os antiinflamatórios AINE impedem a conversão das prostaglandinas no processo inflamatório, porém, possuem uma meia vida plasmática e biológica curta, tornando-os assim mais seguros e com menos efeitos colaterais em relação aos antiinflamatórios hormonais, que possuem uma meia vida plasmática e biológica mais prolongada. Todos os antiinflamatórios AINE são, via de regra, anti-agregantes plaquetários e podem provocar hemorragias gástricas duodenais ou sistêmicas, sendo que o representante mais conhecido deles é, sem dúvida, o ácido acetilsalicílico (AAS)²¹.

Inibidores farmacológicos do NF- κ B

A partir do conhecimento do NF- κ B como elemento fundamental da inflamação, este fator tornou-se alvo para novos tratamentos antiinflamatórios, viabilizando novas gerações de antiinflamatórios e a rediscussão do mecanismo de ação dos já existentes.

Alguns fármacos (AINE) são inibidores farmacológicos de COX-1 e 2, sendo que esta inibição pode ser seletiva, não-seletiva ou altamente seletiva. Um exemplo de um fármaco desta classe é o ácido acetilsalicílico. Desde 1971, seu mecanismo de ação antiinflamatória é conhecido por inibir inespecificamente a COX 1 e 2, que por sua vez inibe a produção de prostaglandinas.

Apesar de se conhecer tais mecanismos, durante muito tempo duas questões não foram respondidas: a que era atribuída a inibição da COX promovida pelo AAS, já que nenhum tipo de modificação é observado nesta enzima? Por que no tratamento de inflamação crônica é requerida uma dose mais alta para inibir as prostaglandinas?

Atualmente trabalhos da literatura abordam a inibição do NF- κ B como principal mecanismo de ação do AAS, por bloquear a fosforilação da I κ B, inibindo o sítio de ligação da IKK α , impedindo, portanto, a expressão dos genes que codificam as ciclooxigenases. Após a descoberta, de que o AAS era um inibidor de NF- κ B, vários grupos de pesquisa começaram a investigar se outras substâncias farmacológicas, desta mesma classe, também possuíam o mesmo efeito inibitório sobre este fator em concentrações compatíveis com os utilizados na terapêutica, visto que outros antiinflamatórios não hormonais como sulfasalazina, trifusal, ibuprofeno, tepoxalina, indometacina também são inibidores de NF- κ B.

Os glicocorticóides e os corticosteróides são amplamente utilizados como antiinflamatórios e imunossupressores e também são inibidores de NF- κ B. Os glicocorticóides ligam-se a receptores plasmáticos específicos para glicocorticóides (RGs). Essas complexações funcionam como segundos

mensageiros ativando a expressão de genes também envolvidos na resposta imunológica, sempre quando ocorre a ligação de cortisol endógeno, promovendo assim os mecanismos endócrinos. Os glicocorticóides sintéticos como a dexametasona e hidrocortizona, por sua vez, ligam-se aos RGs com afinidade semelhante aos hormônios endógenos, tornando-se complexos de alta afinidade de ligação com o DNA. O complexo penetra no núcleo, ligando-se em promotores gênicos específicos ocasionando a indução da transcrição destes genes²².

Um dos mecanismos dos glicocorticóides é que estes podem ativar a transcrição da IκB, especificamente a IκBβ, molécula responsável por manter o NF-κB inativo no citoplasma, promovendo sua inibição, por impedir a translocação deste fator para o núcleo. Além deste mecanismo, outros também foram descritos, como a inibição antagônica por interações proteína-proteína dentro do núcleo, na qual, o receptor de glicocorticóide se liga ao NF-κB, impedindo que o fator se ligue ao sítio específico do DNA²³, seqüestrando a porção p65 associada à PKAc²⁴, inibindo a fosforilação da RNA

polimerase II²⁵ ou inibindo o NF-κB associado à atividade histona acetiltransferase pela via histona desacetilase²⁶ (Figura 2).

Substâncias antioxidantes

Os fagócitos, tais como macrófagos, eosinófilos e neutrófilos, geram espécies reativas intermediárias de oxigênio, os quais também são responsáveis pela atividade microbicida, tumoricida, e inflamatória. Essa produção de radicais livres é também regulada pela ativação do NF-κB. Diversos agentes causam o estresse oxidativo induzindo a atividade do NF-κB, incluindo citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF-α, forbol éster e LPS. Várias substâncias com potencial terapêutico antioxidante têm demonstrado bastante eficácia em modelos experimentais de doenças inflamatórias, por inibirem a atividade do NF-κB. Dentre estas substâncias destacam-se a N-acetilcisteína, diidrocarbamato de pirrolidona e as vitaminas C e E²².

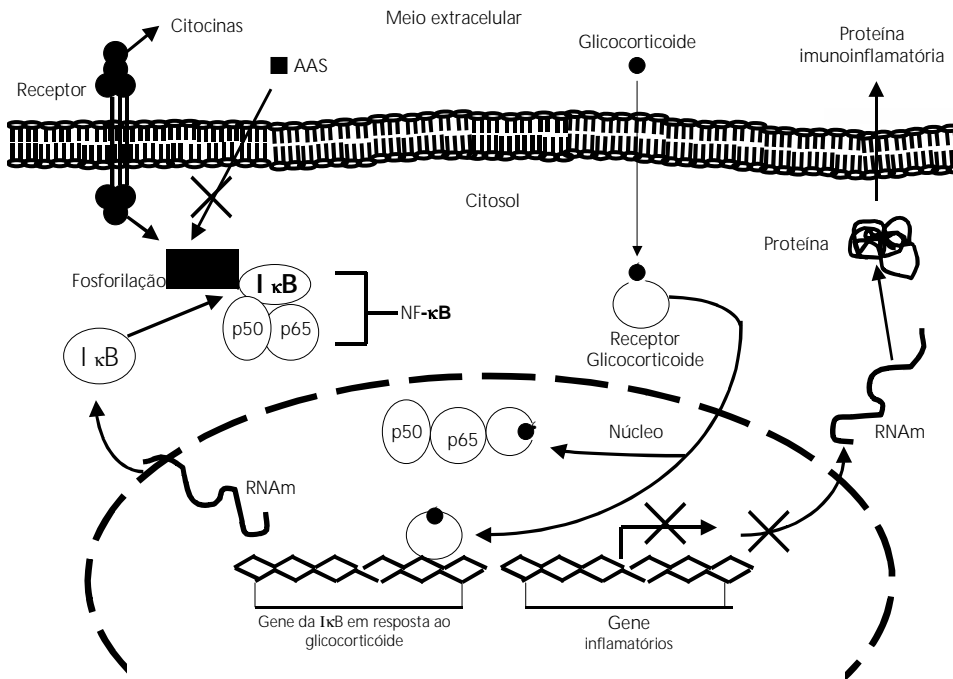


Figura 2. Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios hormonais (Glicocorticóide) e não hormonais (AAS), segundo as vias de transdução de sinais para a ativação do NF-κB e no controle de expressão gênica das proteínas pró-inflamatórias.

Proteínas recombinantes

Os recentes avanços nas ciências terapêuticas estão promovendo o surgimento da farmacobiologia, que vem disponibilizando novas moléculas de atividade biológica geradas a partir da tecnologia do DNA recombinante. Estas novas moléculas podem ser classificadas como biofármacos, os quais podem ser inicialmente divididos em dois subgrupos: proteínas recombinantes como hormônios, enzimas metabólicas, anticorpos monoclonais, entre outros, e os ácidos nucléicos (DNA e RNA), que podem ser utilizados em terapias moleculares, como é o caso da terapia gênica²⁷.

May *et al.* em 2000²⁸, relataram o desenvolvimento de um peptídeo recombinante inibidor de NF- κ B, baseando-se nas reações de fosforilação da I κ B. Essa ação catalítica é imprescindível para ativar a translocação nuclear do NF- κ B, promovendo assim sua ativação. O I κ B é formado por duas proteínas quinases IKK α e IKK β , que são reguladas por um complexo protéico chamado NF- κ B *Essential Modifier* (NEMO). O peptídeo planejado possui uma interação espacial entre os resíduos de aminoácidos do complexo NEMO, sendo assim nomeado NEMO *Binding Domain* (NDB). Trata-se de um hexapeptídeo, de fácil penetração celular, e seu mecanismo de ação baseia-se no impedimento da fosforilação das IKKs²⁹. Outros peptídeos relatados na literatura, como (SN 50, NLS,TFD-ODNs) impedem a entrada do NF- κ B no núcleo²².

Perspectivas Futuras

A contribuição desta revisão está em indicar que todos os fármacos, uns mais outros menos, podem causar efeitos adversos, levando a limitações de seu uso. A principal meta dos pesquisadores é desenhar moléculas eficazes, que ajam especificamente em determinados tipos celulares. Depois de anos de estudos dos antiinflamatórios, hoje está

bem claro o papel do NF- κ B na maquinaria molecular da inflamação, visto que muitos dos fármacos já usados na terapêutica também inibem este fator como é o caso dos AINES e dos glicocorticóides. Porém, este novo conhecimento não provê uma estratégia terapêutica significativamente segura, em função de seus efeitos colaterais, até mesmo porque o NF- κ B participa do controle da expressão gênica de vários outros genes não relacionados com a resposta inflamatória, como, por exemplo, genes que controlam a apoptose, o que limitaria o uso de oligonucleotídeos anti-sense.

De todas essas possibilidades citadas, talvez a mais promissora seja a terapia por peptídeos (peptidomimese), porém outras limitações estariam presentes na prática, principalmente em relação aos efeitos imunotóxicos, já que podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico como antígenos. Outra possibilidade que está em estudos de fase clínica são os anticorpos monoclonais solúveis anti-TNF- α no tratamento de artrite reumatóide³⁰. Portanto, no que diz respeito aos novos medicamentos de ação antiinflamatória, ainda não existe um sistema inteiramente seguro livre de interações adversas.

REFERÊNCIAS

1. Gallin JI, Goldstein I MM, Snyderman, R. Overview. *In: Inflammation: basic principles and clinical correlates*. New York: Raven Press; 1992. p.1-4.
2. Rocha e Silva M. A brief survey of the history of inflammation. 1978. *Agents Actions* 1994; 43(3-4): 86-90.
3. Robbins SL, Kumar V K, Cotran RS. *Patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.45-83.
4. Adams LB, Hibbs JB Jr, Taintor RR, Krahenbuhl JL. Microbiostatic effect of murine-activated macrophages for *Toxoplasma gondii*. Role for synthesis of inorganic nitrogen oxides from L-arginine. *J Immunol* 1990;144(7):2725-9.

5. Adams DO, Hamilton TA. Molecular basis of macrophage activation: diversity and its origins. *In*: Lewis CE, McGee JOD, editors. *The natural Immune System: the macrophage*. New York: IRL Press; 1992. p.75-105.
6. Barnes PJ. Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J Crit Care Med* 1994; 150(5 Pt 2):S42-9.
7. Karin M. Mitogen-activated protein kinase cascades as regulators of stress responses. *Ann NY Acad Sci* 1998; 30(851):139-46.
8. Adcock IM. Glucocorticoid-regulated transcription factors. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14(3): 211-9.
9. Kadonaga JT. Eukaryotic transcription: an interlaced network of transcription factors and chromatin-modifying machines. *Cell* 1998; 92(3):307-13.
10. Struhl K, Moqtaderi Z. The TAFs in the HAT. *Cell* 1998; 94(1):1-4.
11. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986, 46(5): 706-16.
12. Baeuerle PA, Baltimore DI. kappa B: a specific inhibitor of the NF-kappa B transcription factor. *Science* 1988; 242(4878):540-6.
13. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signaling pathways. *Endoc Rev* 1999; 20(4): 435-59.
14. Merika M, Williams AJ, Chen G, Collins T, Thanos D. Recruitment of CBP/p300 by the IFN- β enhanceosome is required for synergistic activation of transcription. *Mol Cell* 1998; 1(2):277-87.
15. Barnes PJ, Adcock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14(12):436-41.
16. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17(1):3-9.
17. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic response syndrome and new target for therapy. *Int Care Med* 1998; 24(11):1131-38.
18. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336(15): 1166-71.
19. Tak TP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107(1):7-11.
20. Penildon S. *Farmacologia*. *In*: Kraychete D, editors. *Antiinflamatórios Não-hormonais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.556-78.
21. Goodman GA. As bases farmacológicas da terapêutica. *In*: Insel PA. *Fármacos analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios usados no tratamento da gota*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.450-80.
22. D'acquisto M, May M J, Ghosh S. Inhibition of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B): An Emerging Theme in Anti-Inflammatory Therapies. *Mol Interv* 2002; 2(1):22-35.
23. Almawi WY, Melemedjian OK. Negative regulation o nuclear factor- κ B activation and function by glucocorticoids. *J Mol End* 2002; 28(2):69-78.
24. Doucas V, Shi Y, Miyamoto S, West A, Verma I, Evans RM. Cytoplasmic catalytic subunit of protein kinase A mediates cross-repression by NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(22):11893-8.
25. Nissen RM, Yamamoto KR. The glucocorticoid receptor inhibits NF kappaB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. *Genes Dev* 2000; 14(18):2315-29.
26. Ito K, Jazrawi E, Cosio B, Barnes PJ, Adcock IM. p65-activated histone acetyltransferase activity

- is repressed by glucocorticoids: Mifepristone fails to recruit HDAC2 to the p65-HATcomplex. *J Biol Chem* 2001; 276(32):30208-15.
27. Luengo MB. Medicamentos do futuro: quais são as perspectivas futuras nas ciências farmacêuticas? *Integração* 2003; 23:128-31.
28. May MJ, D'Acquisto F, Madge LA, Glockner J, Poher JS, Ghosh S. Selective inhibition of NF- κ B activation by a peptide that blocks the interaction of NEMO with the Ikappa B kinase complex. *Science* 2000; 289(5484): 1550-4.
29. Fischer PM, Krauzs E, Lane DP. Cellular delivery of impermeable effect or molecules in the form of conjugates with peptides capable of mediating membrane translocation. *Bioconjug Chem* 2001; 12(6):825-41.
30. O'Dell JR. Anticytokine therapy: A new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1999; 340(4):310-2.
- Recebido e aceito para publicação em 30 de outubro de 2003.

